

AH

(12) NACH DEM VERFAHREN ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Oktober 2002 (03.10.2002)

PCT

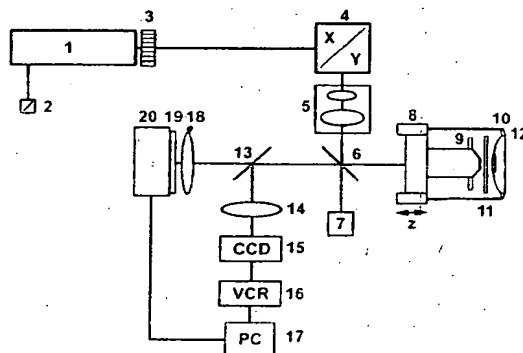
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/076355 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61F 9/00 (71) Anmelder und
(72) Erfinder: KOENIG, Karsten [DE/DE]; Nerkewitzer Str.
18, 07778 Neuengönna (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/03370 (74) Anwalt: PFEIFFER, Rolf-Gerd; Pfeiffer & Partner,
Winzerlaer Str. 10, 07745 Jena (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:
26. März 2002 (26.03.2002) (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 15 751.7 27. März 2001 (27.03.2001) DE
101 48 783.5 28. September 2001 (28.09.2001) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE MINIMAL- TO NON-INVASIVE OPTICAL TREATMENT OF TISSUES OF THE EYE AND
FOR DIAGNOSIS THEREOF AND DEVICE FOR CARRYING OUT SAID METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR MINIMAL- BIS NICHT-INVASIVEN OPTISCHEN BEARBEITUNG VON GEWEBEN
DES AUGES SOWIE ZU DESSEN DIAGNOSE UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DIESER VERFAHREN



(57) Abstract: The invention relates to a method for the minimal- to non-invasive optical treatment of tissues of the eye and for diagnosis thereof and device for carrying out said method. The aim of the invention is achievement of a method and laser arrangement for the minimal- to non-invasive optical treatment within the eye interior, in particular of defective vision by ablation of tissue, characterised by a precision previously unattained with a cut width in the region of less than 2 µm, without a significant mechanical disturbance of the surrounding tissue caused by the photodisruption. Said method and arrangement shall be economical and easy to operate. Furthermore, the arrangement shall also permit a three-dimensional imaging of the tissue. Said aim is achieved by means of a method in which the ablation occurs by means of focussed, planar or spatial scanning, whilst retaining the same order of magnitude for focussed point diameter and point separation of under 5 µm, with a radiation in the spectral range from 500 nm to 1200 nm. Permanent changes due to energy dissipation beyond the point diameter are avoided and disturbance of the tissue is essentially limited thereto, whereby the impulse duration is in the order of femtoseconds and the energy of the individual pulses is in the order of nanojoules. The invention finds application in the field of ophthalmology.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Bearbeitung von Geweben des Auges sowie zu dessen Diagnose und eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Laseranordnung zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Behandlung im Augeninneren,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

BEST AVAILABLE COPY



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

insbesondere von Fehlsichtigkeiten, durch Abtragung von Gewebe zu schaffen, die sich durch eine bislang unerreichte hohe Präzision mit möglichen Schnittbreiten im Bereich kleiner 2 µm auszeichnet, ohne daß eine durch Photodisruption erzeugte signifikante mechanische Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes auftritt. Verfahren und Anordnung sollen kostengünstig und leicht zu bedienen sein. Zudem soll die Anordnung zugleich eine dreidimensionale Bilderstellung des Gewebes ermöglichen. Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gelöst, bei welchem die Abtragung durch die fokussierte flächenhafte oder räumliche Abtastung unter Einhaltung größenordnungsmäßig gleicher Fokussierungs-Punktdurchmesser und Punktabstände unter 5 µm mit einer Strahlung im Spektralbereich von 500 nm bis 1200 nm erfolgt, wobei durch eine Impulsdauer in der Größenordnung von Femtosekunden und eine Energie des einzelnen Impulses in der Größenordnung von Nanojoule und darunter die Zerstörung des Gewebes im wesentlichen auf den Punktdurchmesser begrenzt und bleibende Veränderungen durch Energieausbreitung über diesen hinaus vermieden werden. Die Erfindung ist in der Augenheilkunde anwendbar.

Verfahren zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Bearbeitung von Geweben des Auges sowie zu dessen Diagnose und Vorrichtung zur Durchführung dieser Verfahren

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur minimal- bis nicht-invasiven Augenchirurgie durch optische Bearbeitung des Gewebes mittels Laserstrahlung. Vorzugsweise dienen das Verfahren und die Anordnung der refraktiven Corneachirurgie zur Behandlung von Fehlsichtigkeit, wobei auch eine "on-line"-Diagnose und -Therapiekontrolle erfolgen kann. Die Anordnung und das Verfahren können auch für andere Eingriffe im Auge genutzt werden, z.B. für die Glaukomtherapie, um durch laserinduzierte Gewebedurchtrennung (Kanalbohrung) den geregelten Abfluß des Kammerwassers wieder zu ermöglichen oder die Kammerwasserproduktion durch partielle Entfernung des Ziliarkörpers zu reduzieren. Zudem können Zysten und Tumore und sonstige pathologische Gewebeveränderungen am und im Auge diagnostiziert und laserbehandelt (punktiert) werden.

Die refraktive Corneachirurgie erfolgt bislang üblicherweise mit invasiven mechanischen Methoden, mittels Laserstrahlung oder mit einer Kombination von mechanischen Methoden mit einer Laserbehandlung.

Bei der Behandlung mit Laserstrahlung ohne mechanische Methoden wird typischerweise ein Excimerlaser mit einer gut absorbierenden Laserwellenlänge im ultravioletten (UV) Bereich mit Impulslängen im Nanosekundenbereich eingesetzt. Der Abtragungsprozeß basiert auf der sogenannten Photoablation. Bei der Behandlung mit dem Excimerlaser wird von der Oberfläche des Cornea, beginnend an der sogenannten Epithelschicht, ca. 100 µm tief Gewebe abgetragen, um eine Brechkraftkorrektur zu erreichen. Nachteil ist die relativ schlechte Verheilung durch optische Entfernung der Epithelschicht.

Dagegen wird beim sogenannten LASIK-Verfahren zunächst mit einer mechanischen Vorrichtung (Mikrokeratom) ein oberer Teil der Cornea

teilweise "abgehobelt". Die teilweise abgetrennte Hornhautschicht, der sogenannte Flap, wird zur Seite geklappt und gibt die darunter liegende Gewebeschicht zum Entfernen von Gewebe frei. Es folgt die optische Gewebeabtragung mittels UV-Excimerlaser. Nach der Laserbehandlung wird der Flap zurückgeklappt und haftet an der Cornea durch Adhäsionskräfte. Die so erzeugte Abflachung der Cornea dient der Korrektur der Kurzsichtigkeit. Nachteil dieser Behandlung ist der relativ hohe Anteil (typischerweise 5%) von Komplikationen durch den anfänglichen mechanischen Eingriff. Zudem kann durch mechanische Einwirkung, z.B. heftiges Reiben, der Flap auch nach langer Zeit nach der Therapie wieder verrutschen.

Von besonderem Interesse ist daher der Versuch einer minimal- bis nicht-invasiven optischen Therapie im Inneren der Cornea, insbesondere in der sogenannten Stromaschicht, ohne Verletzung der Augenoberfläche. Dies kann prinzipiell durch fokussierte Laserstrahlung hoher Intensität mit Wellenlängen im sichtbaren und nahen infraroten (NIR) Wellenlängen-Bereich bis etwa 1200 nm erfolgen.

Der Materialabtrag erfolgt üblicherweise bei extrem hohen Intensitäten im Größenordnungsbereich von GW/cm^2 und TW/cm^2 durch Ionisation von Biomolekülen infolge nichtresonanter Multiphotonen-Absorption. Die ersten so erzeugten freien Elektronen lösen einen Prozeß aus, der über lawinenartige Amplifikationseffekte infolge der Wechselwirkung mit dem elektromagnetischen Feld der Laserstrahlung und damit verbundener Energieabsorption durch inverse Bremsstrahlung, zum laserinduzierten optischen Durchbruch und Plasmabildung führt. Durch die rapide Ausdehnung des Plasmas entsteht ein dynamisches Hochdruckgebiet, das die Entstehung einer radial sich ausdehnenden Schockwelle bewirkt. Der durch Schockwellen und Formation von Blasen (Kavitätsblasen, Gasblasen) bewirkte Anteil am Materialabtrag wird als Photodisruption bezeichnet [Juhasz et al. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics 5 (1999) 902-909]. Optomechanisch können Ablationsfragmente auch aus dem Interaktionsgebiet transportiert werden [Loesel et al. Appl. Phys. B 66 (1998) 121-128].

Bislang erfolgten Versuche mit Nanosekundenimpulsen, Pikosekundenimpulsen und Femtosekundenimpulsen [z.B. Krasnov. Arch. Ophthalmol. 92 (1974) 37-41; Stern et al. Arch. Ophthalmol. 107 (1989) 587-592; Niemz et al. Lasers Light Ophthalmol. 5 (1993) 149-155; Vogel et al. Invest. Light Ophthalmol. 5 (1993) 149-155; Juhasz et al. Lasers Surg. Med. 19 (1996) 23-29].

Nanosekundenimpulse erfordern hohe Impulsenergien und zeigen infolge eines hohen Anteils an hoher mechanischer Energie nur begrenzte therapeutische Möglichkeiten im Bereich der Corneachirurgie (Steinert and Puliafito. The Nd:YAG laser in ophthalmology. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1985:11-21). Bei der Verwendung von kürzeren Impulsen sinkt die Schwelle für den therapeutischen Durchbruch. Durch die Verwendung von Impulsen geringer Energie kann der Anteil destruktiver mechanischer Energie reduziert werden, wie durch die Verwendung von Pikosekundenimpulsen demonstriert wurde. Jedoch wurde auch hier keine optimale Behandlung erreicht, was insbesondere auf die Ausbildung von Blasen zurückzuführen ist [Niemz et al. Lasers Light Ophthalmol 5 (1993) 149-155; Gimpel et al. Int. Ophthalmol. Clin. 37 (1997) 95-102; Ito et al. J. Refract. Surg. 12 (1996) 721-728]. So beträgt der Durchmesser von Kavitationsblasen bei Verwendung von Nanosekundenimpulsen typischerweise 1 mm bis 2 mm, bei Pikosekundenimpulsen 0,2 mm bis 0,5 mm Vogel et al. Proc. SPIE 1877 (1993) 312-322]. Günstigere therapeutische Wirkungen erhofft man sich durch die Verwendung von Femtosekundenimpulsen.

Bisherige Untersuchungen zur refraktiven Corneachirurgie mit Femtosekundenimpulsen basieren auf der Verwendung von Impulsen mit Impulsenergien im Mikrojoule- und Millijoule-Bereich bei Impulsfolgefrequenzen im Hz- bis kHz-Bereich und Laserbeleuchtungsspots mit einem Durchmesser von mehreren Mikrometern [z.B. Kurtz et al. J. Refract. Surg. 13 (1997) 653-658]. So beschreibt Kurtz et al. eine Anordnung, die durch eine Folgefrequenz von 10 Hz, einem Beleuchtungsspot von 26 µm Durchmesser, Impulsenergien bis 10 mJ und variierbarer Impulsdauer gekennzeichnet ist [Kurtz et al., J. Refract. Surg. 13 (1997) 653-658]. Lubatschowski et al. nutzten ein Lasersystem mit einer Folgefrequenz von 1000 Hz, einer maximalen

Impulsenergie von 1 mJ und einem Beleuchtungsspotdurchmesser von 7 μm [Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 238 (2000) 33-39]. Derartige Anordnungen, die typischerweise aus einem Laseroszillator und einem Verstärker bestehen sowie "Puls-Stretch"-Module und "Puls-Kompressions"-Module enthalten, sind platz-, betreuungs- und kostenintensiv.

Mit diesen Anordnungen und Laserparametern können Schnitte im Inneren der Cornea mit einer Breite von typischerweise mehr als 10 μm erzeugt und so Material abgetragen werden. Zudem kann ein Flap optisch erzeugt werden. Ein entsprechendes Gerät befindet sich auf dem Markt. Dabei werden Femtosekundenimpulse der Wellenlänge von 1053 nm genutzt. Die Strahlung wird dabei auf einen Spot mit dem Durchmesser von 3 μm in das Auge fokussiert und mittels einer Scanningvorrichtung intraokular positioniert. Die Bestrahlungspunkte liegen in einem räumlichen Abstand von mehr als 5 μm dicht nebeneinander in Form einer Spirale, sind jedoch zeitlich versetzt. Material wird vom Inneren bis zur Cornea-Oberfläche derart entfernt, daß unter Zuhilfenahme eines Unterdruckes der mittels Laserstrahlung erzeugte Flap zur Seite geklappt werden kann. Die mechanische Flap-Herstellung entfällt dadurch.

In den Patenten US 5.993.438 und EP 0 903 133 wird ein Verfahren zur intrastromalen photorefraktiven Keratectomy beschrieben, das die Photodisruption von Material im Stroma beschreibt, wobei das durch Photodisruption betroffene Material etwa dem Fokusvolumen mit einem Durchmesser von typischerweise 10 μm bis 25 μm entspricht und die Beleuchtungsspots derart plaziert werden, daß ihr räumlicher Abstand ein bis zwei Durchmessern der erzeugten Blasen entspricht und sie auf die optische Achse bezogen zentralsymmetrische laserbearbeitete Schichten erzeugen, die eine gewünschte Kavität im Stroma erzeugen können. In vorliegender Erfindung wird eine Methode unter Verwendung der Impulsfolgefrequenz im Bereich 10 Hz und 100 kHz beschrieben. Bevorzugte Frequenzen sind 1 kHz bis 10 kHz und ein Beleuchtungsspot mit einem Durchmesser von etwa 10 μm . Die bekannten technischen Lösungen beruhen auf der Anwendung der Photodisruption, also der mechanischen Wirkung von Schockwellen und Blasen. Das

photodisruptierte Gewebe soll von der Cornea absorbiert oder aus der Cornea abtransportiert werden.

5 Im Patent US 6.146.375 wird über die Photodisruption von Gewebe zur Behandlung des Glaukoms mit Femto- und Pikosekundenimpulsen teilweise unter Zuhilfenahme von das Streuverhalten des Auges verändernden chemischen Substanzen berichtet.

Als Nachteil der bisherigen Verfahren mittels Femtosekundenimpulsen erweisen sich die bislang verwendeten relativ hohen Impulsenergien in
10 der Größenordnung von Mikrojoule, die zu unerwünschten mechanischen Wirkungen, insbesondere durch die Wirkung von Blasen, den sogenannten Bubbles, und der damit verbundenen Schockwellen durch den Prozeß der Photodisruption führen. So wird über die Bildung von 25 µm großen Blasen bei Verwendung von 2 µJ-Impulsen mit einer
15 Impulsdauer von 300 fs in Wasser und über Koagulationen von Kollagen innerhalb der Interaktionszone berichtet [Lubatschowski et al. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 238 (2000) 33-39]. Zudem können bei diesen relativ hohen Impulsenergien Selbstfokussierungseffekte induziert werden, die zu unerwünschten Schäden im umgebenen Gewebe führen
20 können. Auch erfordert die Verwendung dieser relativ hohen Pulsenergien aufwendige kosten- und bedienungsintensive Lasersysteme mit Verstärkern.

Von Nachteil ist auch, daß bisherige Femtosekunden-Lasersysteme zur
25 Corneachirurgie keine Analyse hoher Auflösung der Laserbehandlung ermöglichen. Üblicherweise werden gesonderte optische Systeme für eine Diagnostik genutzt (z.B. Arashima et al., EP 0 850 614 A1). In dieser Schrift wird ein System beschrieben, das einen Laser für die Corneablation, ein zusätzliches Beleuchtungssystem und eine
30 Photographiereinrichtung umfaßt.

In der Patentschrift US 5,984,916 wird ein Verfahren und eine Anordnung zur Laser-Augenchirurgie beschrieben, welche auf der Anwendung von Bestrahlungsspot von ca. 10 µm, Pulsfrequenzen bis zu 100 KHz und
35 Energiedichten von 0,2 – 5 µJ/10 µm² basieren. Derartige Energiedichten und Pulsfrequenzen setzen jedoch die Verwendung von aufwendigen

Lasersystemen mit Amplifier, Pulsstriching und Pulskompressions-Einheiten sowie Pulsenergien im Bereich grösser $0,2 \mu\text{J}$ voraus. Ein integriertes Diagnosesystem ist nicht vorgesehen.

5 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Laseranordnung zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Behandlung im Augeninneren, insbesondere von Fehlsichtigkeiten, durch Abtragung von Gewebe zu schaffen, die sich durch eine bislang unerreichte hohe Präzision mit möglichen Schnittbreiten im Bereich kleiner $2 \mu\text{m}$
10 auszeichnet, ohne daß eine durch Photodisruption und Selbstfokussierung erzeugte signifikante mechanische Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes auftritt. Die Verwendung kostengünstiger und leicht zu bedienender Systeme soll möglich sein. Zudem soll die gleiche Anordnung eine dreidimensionale Bilderstellung (Imaging) des Gewebes
15 zur Diagnose, zur Targetanalyse, zur optischen on-line Behandlungskontrolle und zur dreidimensionalen hochauflösenden optischen Analyse der Laserbehandlung ermöglichen.

20 Diese Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale der Patentansprüche 1 und 9 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen werden von den jeweils nachgeordneten Ansprüchen erfaßt.

Die Wirksamkeit der Erfindung wird nachfolgend an Ausführungsbeispielen nachgewiesen und ihre Funktion näher erläutert.
25 Es zeigen:

Fig. 1A: HE-gefärbte Gefrierschnitte eines Gebietes mit Laserschnitten, welche das präzise Schneiden im
30 Stroma eines Schweineauges mit Sub-Nanojoule Femtosekunden-Laserimpulsen belegen. Eine Messung ergab typische Schnittbreiten im Bereich von $0,3 \mu\text{m}$ bis $1 \mu\text{m}$.

35

Fig. 1B: Remissionsaufnahmen unmittelbar nach 5 erfolgten Schnitten im Stroma eines Schweineauges mit jeweils 20 ms Gesamt-Verweilzeit des Strahls per Pixel und einer 512 Pixel-Linien-Abtastung.

Fig. 2: Aufnahmen der mit einer mittleren Wellenlänge von 800 nm angeregten Autofluoreszenz und Second Harmonic Generation (SHG) mit hoher räumlicher Auflösung in verschiedenen Gewebetiefen, d.h. in z-Richtung, eines Schweineauges. Deutlich sind die verschiedenen Gewebeschichten der Cornea und einzelne Zellen erkennbar.

Fig. 3: Fluoreszenzaufnahme 2 s nach erfolgter Lasertherapie mit 2 ms Gesamt-Verweilzeit des Strahls pro Pixel. Das lumineszierende Gebiet entlang des Schnittes weist eine Breite von ca. 0.8 μm auf. Das einzelne größere leuchtende Areal stellt die Lumineszenz einer Blase dar.

Fig. 4: Remissionsaufnahmen, welche 4 s, 15 s, 30 s und 45 s nach Materialabtragung mit einem "Linescan 6" erfolgten und Informationen über die Bubble-Kinetik ergeben. Demnach liegt die Lebensdauer dieser "Bubbles" im Bereich von weniger als einer halben Minute.

Fig. 5: Ein prinzipielle Darstellung einer erfindungsgemäßen Anordnung mit einem einfachen Laserstrahl.

Fig. 6: Darstellung wie Fig. 5, jedoch mit einem in mehrere Einzelstrahlen aufgeteilten Laserstrahl.

Erfindungsgemäß wird zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Bearbeitung, zur dreidimensionalen Bilderstellung, zur optischen on-line Behandlungskontrolle und zur dreidimensionalen hochauflösenden optischen Analyse der Laserbehandlung von Geweben des Auges,

insbesondere der Cornea, fokussierte Strahlung im Spektralbereich von 500 nm bis 1200 nm, bestehend aus Femtosekunden-Impulsen mit einer Impulsenergie im Pikojoule-Bereich und Nanojoule-Bereich mit hoher Folgefrequenz im MHz-Bereich und Bestrahlungsspot mit einem Durchmesser kleiner 5 μm , vorzugsweise kleiner 1 μm , die über das zu bearbeitende Target mit einem typischen Abstand kleiner 5 μm verschoben werden, verwendet, wodurch eine präzise Bearbeitung durch selektive unmittelbare Zerstörung von einzelnen Zellen oder Zellbestandteilen oder einzelnen intraokularen Gewebestrukturen ohne irreversible Zerstörung umliegender Gewebeareale ermöglicht, die dreidimensionale Aufnahme des zu behandelnden oder behandelten Gewebes oder einzelner Zellen oder einzelner Zellbestandteile vor und nach der Lasertherapie durch Detektion der Fluoreszenz, bevorzugt der nichtlinear angeregten Autofluoreszenz, oder der Remission ermöglicht sowie eine on-line Therapiekontrolle durch räumlich und/oder zeitlich aufgelöste on-line Detektion des Plasmaleuchtens ermöglicht werden.

Erfindungsgemäß kann die Lasertherapie und die dreidimensionale Bilderstellung (Imaging) des Gewebes zur Targetanalyse, zur optischen on-line-Behandlungskontrolle und zur dreidimensionalen hochauflösenden optischen Analyse der Laserbehandlung mit nur einer einzigen Anordnung realisiert werden. Erfindungsgemäß kommt eine Anordnung zur Bearbeitung und zur Diagnostik zum Einsatz, die aus einem kompakten Femtosekundenlaser ohne Verstärker im Bereich 500 nm bis 1200 nm, einem Strahlführungssystem einschließlich Scaneinrichtung, einem Strahlaufweiter, einem schnellen Leistungsregler zum Umschalten zwischen Diagnostik (Targetsuche und Wirkungskontrolle) mit Strahlung geringer Leistung und Therapie mit Strahlung hoher Leistung, einem oder mehreren Photonendetektoren, Monitoren, Strahlunterbrecher, sowie geeigneter Steuerung und Hard- und Software besteht. Um eine zeitaufgelöste Detektion der Signale, hervorgerufen durch Remission, Fluoreszenz und Plasmaleuchten mit einer Auflösung im Pikosekundenbereich zu ermöglichen, wird erfindungsgemäß ein schneller Detektor, typischerweise ein schneller PMT, mit einem Modul zur zeitkorrelierten Einzelphotonenzählung gekoppelt. Für eine on-line

Beobachtung von Effekten kann zusätzlich eine Videokamera eingesetzt werden.

Für die Fokussierung der Strahlung Objektive einer numerischen Apertur grösser 0,8, typischerweise grösser 1,0, verwendet und Bestrahlungsspot in einem Abstand kleiner $5\text{ }\mu\text{m}$, typischerweise kleiner $1\text{ }\mu\text{m}$, positioniert. Für die Durchführung der Lasertherapie werden Strahlungsintensitäten von mehr als 100 GW/cm^2 verwendet, für die Diagnostik geringere Intensitäten. Die unterschiedlich benötigten Intensitäten werden durch Variation der Laserleistung an der Probe realisiert. Der Leistungsregler muß die Wahl zwischen Diagnostik und Therapie und die Einstellung der jeweils benötigten Lichtintensität in Abhängigkeit von der Tiefe des zu untersuchenden bzw. zu bearbeitenden Gewebeareals ermöglichen.

Überraschenderweise wurde in eigenen Forschungen gefunden, daß durch geeignete Femtosekunden-Laserimpulse im Subnanojoule- und Nanojoule-Bereich intraokulare Materialabtragungen erzielt werden können. Dies wurde durch die Verwendung von kompakten, einfach zu bedienenden Lasersystemen möglich. Die Verwendung von aufwendigen Lasersystemen mit Verstärker ist nicht erforderlich. Es konnte eine bislang unerreichbare Präzision von $< 1\text{ }\mu\text{m}$ Schnittbreite im Stroma und Epithelgewebe erzielt werden. Dabei konnten einzelne Zellen abgetragen, einzelne Kollagenfasern getrennt oder ganze Gewebebereiche entfernt werden ohne die umliegenden Gewebebereiche durch Photodisruption zu schädigen.

Insbesondere zeigte es sich, daß 170-Femtosekunden-Impulse der Zentralwellenlänge 800 nm , der Folgefrequenz von 80 MHz bei Verwendung einer fokussierenden Optik der numerischen Apertur 1,3, welche Bestrahlungsspot kleiner als $1\text{ }\mu\text{m}$ ermöglicht, bei einer mittleren Leistung von 60 mW , was einer Impulsenergie im Sub-nJ-Bereich entspricht, es ermöglichen, Material in der Cornea abzutragen. Der Bestrahlungspot wurde mit einem Galvanometer-Scanner auf dem Target verschoben. Die Verschiebung erfolgte in Schritten von weniger als $1\text{ }\mu\text{m}$, typischerweise weniger als $0,5\text{ }\mu\text{m}$. Der zeitliche Abstand einer Verschiebung war kleiner als $100\text{ }\mu\text{s}$. Die Strahlverweilzeit pro

Bestrahlungspot liegt ebenfalls im Mikrosekundenbereich, typischerweise im Bereich kleiner als 10 μ s. Jeder Spot wurde bis zu 5000mal bestrahlt, typischerweise etwa 200 bis 500mal. Es konnten Schnittbreiten kleiner 1 μ m erzielt werden, ohne umliegende Zellen des Gewebes zu schädigen.
5 Diese Schnittbreiten konnten sowohl in der Epidermis, in der Bowman-Membran als auch im Stroma erreicht werden.

Die Fig. 1A zeigt histologische HE-gefärbte Gefrier-Gewebeschnitte eines Schweineauges, welche Laser-induzierte Materialentfernungen demonstrieren. Verwendet wurde eine mittlere Leistung von 80 mW. Der
10 Strahl wurde 5mal entlang einer Linie (Linescan) geführt, die Strahlverweilzeit pro Pixel betrug insgesamt 20 ms. Die erzielte Schnittbreite variiert demnach von 0,3 μ m bis etwa 1 μ m. Es sind keine Anzeichen von thermischer oder mechanischer Schädigung der
15 benachbarten Gewebeareale erkennbar.

Die Fig. 1B demonstriert Remissionsaufnahmen, die mit der gleichen Anordnung unmittelbar nach Durchführung der Materialentfernungen durchgeführt wurden. Unerwartet wurde anhand dieser Aufnahmen
20 gefunden, daß durch die Laser-induzierten Materialentfernungen hoch-reflektive Zonen entlang der Schnittkanten entstanden. Diese lassen sich mittels der Laserstrahlung gleicher Wellenlänge, jedoch wesentlich geringer mittlerer Leistung von kleiner 1 mW, unter Verwendung von geeigneten Photonendetektoren dreidimensional abbilden. Die Breite
25 dieser reflektierenden Zonen entlang des Schnittes weist ebenfalls Werte kleiner 1 μ m auf und korreliert daher näherungsweise mit der tatsächlichen im histologischen Bild erkennbaren Schnittbreite. Interessanterweise zeigten auch die während des Materialabtrags erzeugten Bubbles eine deutlich sich von der Umgebung unterscheidende
30 meßbare Reflexion. Weniger stark reflektierend, jedoch dennoch gut sichtbar, zeigen die 3D-Remissionsbilder deutlich reflektierende Strukturen einzelner Zellen in der Epithelschicht, insbesondere den stark reflektierenden Zellkern und die Zellmembranen, sowie vermutlich Kollagenstrukturen innerhalb des Stromas.

Mit der gleichen Apparatur konnten auch Fluoreszenzaufnahmen erstellt werden. Bei einer mittleren Leistung von 2 mW bis 5 mW konnte durch Multi-Photonen-Anregung von endogenen Fluorophoren im Sub-Femto-liter-Fokusvolumen und Fluoreszenzdetektion mit einem Photomultiplier
5 durch Abscannen von Ebenen in verschiedenen Gewebetiefen ein dreidimensionales Bild der Cornea vor und nach der Laserchirurgie erstellt werden. Insbesondere konnten deutlich die verschiedenen Gewebeschichten der Cornea, nämlich die Epithelschicht, die Bowman-Membran und die Sklera anhand der Autofluoreszenz lokalisiert werden.
10 Die Fig. 2 zeigt entsprechende 800 nm angeregte Autofluoreszenzaufnahmen hoher räumlicher Auflösung in verschiedenen Gewebetiefen eines Schweineauges.

Insbesondere kann durch eine Zweiphotonen-Anregung die Fluoreszenz
15 des reduzierten Koenzyms NAD(P)H sowie von Flavinen dargestellt werden. Anhand der Fluoreszenz können deutlich die einzelnen Zellen lokalisiert werden. Zudem zeigen die Kollagenfasern des Stromas eine deutliche Autofluoreszenz und SHG-Strahlung.

Überraschenderweise wurde auch hier gefunden, daß durch die
20 Laserbehandlung entstehenden Bubbles durch Einwirkung von Laserlicht geringer Leistung zu einer Lumineszenz angeregt werden können, die deutlich über der Intensität der Autofluoreszenz liegt. Zudem zeigen die bearbeiteten Areale entlang der Schneidzone eine Autofluoreszenz, die
25 sich von umgebenen Bereichen unterscheidet. Dadurch kann der Behandlungseffekt mit hohem Kontrast deutlich gemacht werden (Fig. 3).

Interessanterweise konnte das während der Laserbestrahlung erzeugte
Plasmaleuchten mit dem gleichen Photomultiplier direkt während der
30 Laserbearbeitung entlang des Bearbeitungsareals detektiert werden. So ist eine Aussage über die Wirkung der intensiven Laserstrahlung orts aufgelöst möglich und damit eine on-line Therapiekontrolle gegeben.

Wird während der Laserbehandlung eine Weitfeldbeleuchtung des Targets
35 mit Weißlicht oder vorzugsweise mit Licht im nahen Infrarot von einer Halogenlampe bzw. von LEDs genutzt, so können die Effekte der

Laserbehandlung, insbesondere die Formation und das Verschwinden von Bubbles, on-line durch Remissionsmessung beispielsweise mit einer 50 Hz-CCD-Kamera detektiert und beispielsweise auf einem Videorekorder oder auf einen PC gespeichert und wiedergegeben werden.

5

Durch Messung der reflektierten und gestreuten Photonen sowie der Fluoreszenzphotonen unmittelbar nach Durchführung der Lasertherapie können Aussagen zur erzielten Wirkung und zur Schnittbreite getroffen werden. Zudem kann das Auftreten von Bubbles und deren dynamisches Verhalten untersucht werden, wie es die Fig. 4 verdeutlicht. Typischerweise weisen die entstehenden Blasen Abmessungen von weniger als 5 µm auf und verschwinden innerhalb von wenigen Sekunden, wie an den Reflexionsbildern 4 s, 15 s, 30 s und 45 s nach erfolgtem zeilenförmigen Materialabtrag (6) dargestellt.

15

Da bei geeigneten Pulsenergien im Sub-Nanojoule-Bereich nahe den Schwellwerten für den optischen Durchbruch Materialabtragungen durchgeführt werden können und keine Anzeichen von mechanischen Schäden der Umgebung gefunden werden konnten, ist die Materialabtragung möglicherweise nicht auf eine Photodisruption, sondern lediglich auf eine Materialverdampfung durch rein thermische Effekte oder einen fotochemischen Materialabtrag (Aufbrechung von Bindungen durch Multiphotonenabsorption induzierten Energieeintrag) zurückzuführen. Diese Annahme wird durch Untersuchungen unterstützt, die nahe dem Schwellwert Bubbles hervorriefen, die nicht die typischen, durch Photodisruption entstehenden kurzlebigen Kavitätsblasen darstellen [Lubatschowski et al. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 238 (2000) 33-39].

Die Fig. 5 demonstriert eine erfindungsgemäße Anordnung. Als Bestrahlungsquelle für die Materialabtragung, die Anregung der Fluoreszenz und der Lumineszenz der Bubbles sowie der Gewinnung von Remissionsstrahlung wird ein kompakter Femtosekundenlaser 1 mit hoher Folgefrequenz mit typischen Werten um 80 MHz eingesetzt. Die zentrale Laserwellenlänge liegt im Bereich von 700 nm bis 1200 nm, ein typischer Wert ist 800 nm. Der Betrieb des Lasers 1 ist an einen Fußschalter 2

35

gekoppelt. Der Laserstrahl trifft auf einen schnellen Schalter 3 mit integriertem Leistungsregler. Dieser Schalter ist typischerweise ein elektrooptischer Schalter mit Schaltzeiten im Mikrosekundenbereich. Er ist zudem in der Lage, die Laserleistung zu variieren und die Ausgangsleistung des Lasers 1 um Größenordnungen zu reduzieren. Der Strahl trifft auf einen Scanner 4, der typischerweise aus zwei Galvanometer-Spiegeln für die x-y-Ablenkung besteht. Der Strahl transmittiert eine Scanner- und Aufweitungsoptik 5, bevor er über einen als Strahlenteiler wirkenden Umlenkspiegel 6 auf die Fokussierungsoptik 9 gelenkt wird. Typischerweise reflektiert der Umlenkspiegel 6 ca. 99% der Strahlung. Die transmittierten Anteile der Strahlung von 1% treffen auf einen Detektor 7, welcher der Leistungsmessung vornimmt und gegebenenfalls ein Triggersignal zur Verfügung stellt. Die Fokussierungsoptik 9 kann mittels eines piezogetriebenen Verstellers 8 mit Nanometergenauigkeit verstellt und so die Fokusebene variiert werden. Eine mechanische Halterung 11 dient der Fixierung der Augenposition und kann ein 170 µm dickes Glasfenster 10 aufnehmen. Der Strahl wird auf das Auge 12 fokussiert. Remittierte bzw. im Auge 12 entstandene Strahlung wird durch den ersten Strahlenteiler 6 zu einem geringen Prozentanteil, typischerweise 1%, transmittiert und durch einen Teilerspigel 13 als zweitem Strahlenteiler zum einen durch eine Abbildungsoptik 14 auf einen Strahlungsdetektor 15, typischerweise eine CCD-Kamera, geleitet. Das entstehende Bild kann mittels eines Videorekorders 16 und eines Personalcomputers 17 on-line räumlich aufgelöst aufgenommen werden. Lumineszenzstrahlung wird durch die Strahlenteiler 6 und 13, die eine Optik 18 und einen Filter 19 auf einen Strahlungsdetektor 20 geleitet. Dieser Strahlungsdetektor 20 detektiert die Fluoreszenz, die Plasmalumineszenz und die Lumineszenz der Bubbles. Erfindungsgemäß kann dieser Strahlungsdetektor 20 ein Photomultiplier (PMT) mit üblicher Responsezeit, ein schneller PMT in Verbindung mit einem "Single Photon Counting" (SPC)-Modul mit Zeitauflösung im Pikosekundenbereich oder ein Spektrometer mit Photonendetektor, typischerweise ein Polychromator und eine CCD-Kamera, sein.

Das Signal wird in Abhängigkeit von der Position des Scanners 4 und gegebenenfalls unter Berücksichtigung des Signals des Detektors 7 mit

geeigneter Bildverarbeitung im Personalcomputer 17 flächenhaft und räumlich anschaulich aufbereitet.

5 Stellt die Optik 18 eine geeignete Abbildungsoptik dar, können auch CCD-Kameras als Detektoren fungieren.

10 Zudem kann ein Modul 21, wie in Fig. 6 dargestellt, integriert sein, welcher anstelle des Abtastverfahrens mit nur einem Strahl auch das gleichzeitige oder nahezu gleichzeitige Abrastern mit mehreren Strahlen ermöglicht. Solch ein Modul 21 kann typischerweise in den Strahlengang des Lasers zwischen Schalter 3 und Scanner 4 integriert werden. Dieser Modul kann bekannte Multi-Linsen-Anordnungen oder Strahlenteiler beinhalten. Ein zeitlicher Versatz der Teilstrahlen im Femto- und Pikosekundenbereich ist ebenfalls möglich. Die Verteilung der
15 Teilstrahlen im Target kann dabei günstigerweise eine Matrix in Form einer Rechteckfläche oder einer Kreisfläche oder in Form einer Linie sein. Im Modul 21 oder diesem im Strahlengang vor- oder nachgeschaltet kann ein vorzugsweise als Abschwächer wirksamer Leistungsregler angeordnet sein, um die durchgehende Laserstrahlung erfindungsgemäß vom
20 "Bearbeitungsniveau" auf das "Diagnoseniveau" abzusenken.

Bezugszeichenliste

- 1 Laser
- 2 Fußschalter
- 3 Schalter
- 4 x-y-Ablenkssystem
- 5 Aufweitungsoptik
- 6 erster Strahlenteiler
- 7 Detektor zur Leistungsmessung und -steuerung
- 8 z-Richtungs-Feinverstellung
- 9 Fokussierungsoptik
- 10 Glasfenster
- 11 mechanische Halterung
- 12 Auge
- 13 zweiter Strahlenteiler
- 14 Abbildungsoptik
- 15 Strahlungsdetektor für Remissionsstrahlung
- 16 Videorecorder
- 17 Personalcomputer
- 18 Optik
- 19 Filter
- 20 Strahlungsdetektor für Sekundärstrahlung
- 21 Modul zur Aufteilung und ggf. zeitl. Versetzung des Laserstrahles

Patentansprüche

1. Verfahren zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Bearbeitung und Erkennung von Geweben des Auges mittels gepulster Laserstrahlung, insbesondere für die refraktive Corneachirurgie, gekennzeichnet durch die fokussierte zeilen- flächenhafte oder räumliche Abtastung unter Einhaltung größenordnungsmäßig gleicher Fokussierungspunktdurchmesser und Punktabstände unter $5\text{ }\mu\text{m}$ mit einer Strahlung im Spektralbereich von 500 nm bis 1200 nm , wobei durch eine Impulsdauer in der Größenordnung von Femtosekunden und eine Energie des einzelnen Impulses in der Größenordnung von Nanojoule und darunter die Zerstörung des Gewebes im wesentlichen auf einen Bereich $< 5\text{ }\mu\text{m}$ um den Fokussierungspunkt begrenzt und bleibende Veränderungen durch Energieausbreitung über diesen hinaus vermieden werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die gewünschte Abtragungsleistung durch mehrfache Impulseinwirkung im Bereich des gleichen Fokussierungspunktes erreicht wird.
3. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Impulsfolgefrequenzen im MHz-Bereich eingesetzt werden.
4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Strahlung mit einem Punktdurchmesser von $0,3\text{ }\mu\text{m}$ bis $1\text{ }\mu\text{m}$, mit einer Mittelwellenlänge von 800 nm , einer Impulsdauer von kleiner 300 fs , einer Energie des einzelnen Impulses von $< 10\text{ nJ}$ sowie eine Impulsfolgefrequenz von 80 MHz eingesetzt wird.
5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Remissionsstrahlung und/oder die Sekundärstrahlung optischer Effekte, wie beispielsweise nichtlinear angeregte Autofluoreszenz oder Plasmaleuchten, während und nach der Bearbeitung zur Therapiekontrolle ausgewertet werden.

- 5 6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß unter Einsatz der ansonsten gleichen Laserimpulse, jedoch mit verminderter Leistung, Remissionsstrahlung und/oder Sekundärstrahlung erzeugt und zur Diagnose sowie zur Therapiekontrolle ausgewertet wird.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß zur Realisierung einer on-line-Therapiekontrolle, die Aussendung von Bearbeitungsimpulsen und solchen verminderter Leistung im Wechsel erfolgt.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Leistung des Lasers für die Diagnose und Therapiekontrolle auf 0,1% bis 10% derjenigen zur Bearbeitung des Gewebes abgesenkt wird.
- 20 9. Anordnung zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Bearbeitung und Erkennung von Geweben des Auges, insbesondere für die refraktive Corneachirurgie, mit einem gepulsten Laser und einer Einrichtung zur Fokussierung der Laserstrahlung in einem zeilen- flächenhaften oder räumlichen Muster, dadurch gekennzeichnet, daß der Bearbeitungsstrahlengang vom Laser (1) über einen schnellen, vorzugsweise elektrooptischen Schalter (3), ein x-y-Ablenksystem (4), eine Aufweitungsoptik (5), einen ersten Strahlenteiler (6) und eine Fokussierungsoptik (9) mit einer z-Richtungs-Feinverstellung (8) zum Auge (12) des Patienten verläuft, wobei der erste Strahlenteiler (6) für einen Bruchteil der zum Auge (12) geleiteten Strahlung in Richtung eines Detektors (7) zur Leistungsmessung und -steuerung sowie für die vom Auge (12) kommende Strahlung in Richtung eines Auswertungsstrahlenganges durchlässig ist.
- 30 10. Anordnung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Schalter (3) zugleich ein Leistungsregler ist oder daß ein solcher vor oder hinter dem Schalter (3) angeordnet ist.
- 35

11. Anordnung nach Anspruch 9 oder 10, gekennzeichnet durch einen zweiten Strahlenteiler (13) im Auswertungsstrahlengang zur Aufteilung der Remissions- und der Sekundärstrahlung auf jeweils dafür spezifische Strahlungsdetektoren (15 bzw. 20).
- 5 12. Anordnung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgänge der Strahlungsdetektoren (15 bzw. 20) an gemeinsame Auswertungs- (17) und Anzeigeeinrichtungen (16) angeschlossen sind.
- 10 13. Anordnung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß auch der Ausgang des Detektors (7) zur Leistungsmessung und -steuerung an die gemeinsamen Auswertungs- (17) und Anzeigeeinrichtungen (16) angeschlossen ist.
- 15 14. Anordnung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Strahlungsdetektor (20) für die Sekundärstrahlung ein Photomultiplier ist.
- 20 15. Anordnung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Strahlungsdetektor (20) für die Sekundärstrahlung ein schneller Photomultiplier in Verbindung mit einem Einzelphotonenzähler mit einer Zeitauflösung in der Größenordnung von Picosekunden ist.
- 25 16. Anordnung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Strahlungsdetektor (20) für die Sekundärstrahlung ein Spektrometer mit Photonendetektor ist.
- 30 17. Anordnung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Strahlungsdetektor (20) für die Sekundärstrahlung ein Polychromator in Verbindung mit einer CCD-Kamera ist.
- 35 18. Anordnung nach einem der Ansprüche 9 bis 17, gekennzeichnet durch einen zwischen dem Schalter (3) und dem x-y-Ablenksystem (4) angeordneten Modul (21) zur Aufteilung des Laserstrahls in mehrere räumlich versetzte Einzelstrahlen.

19. Anordnung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Modul (21) geeignet ist, die Einzelstrahlen auch in der Größenordnung von Femto- bis zu Picosekunden zeitlich zu versetzen.

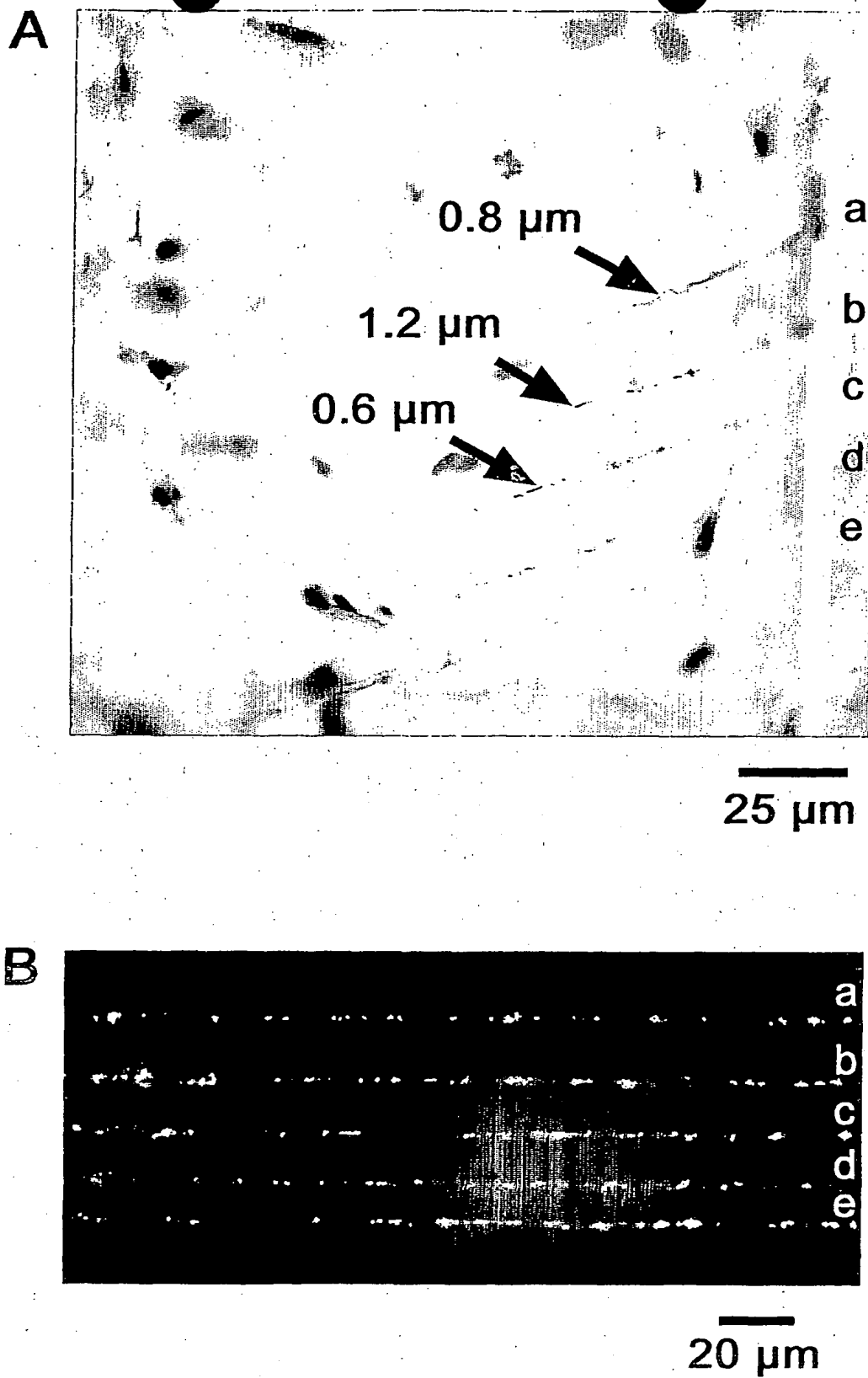
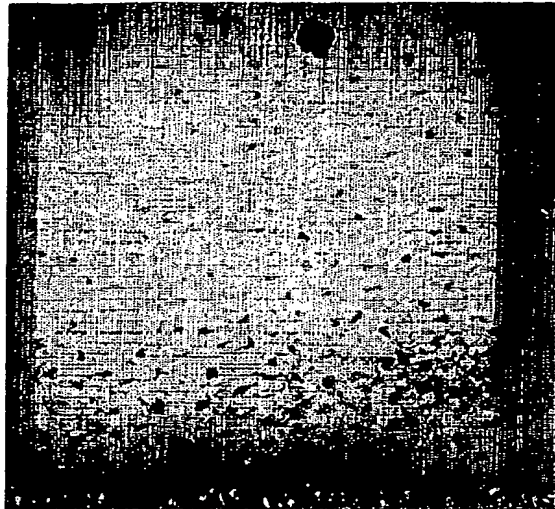
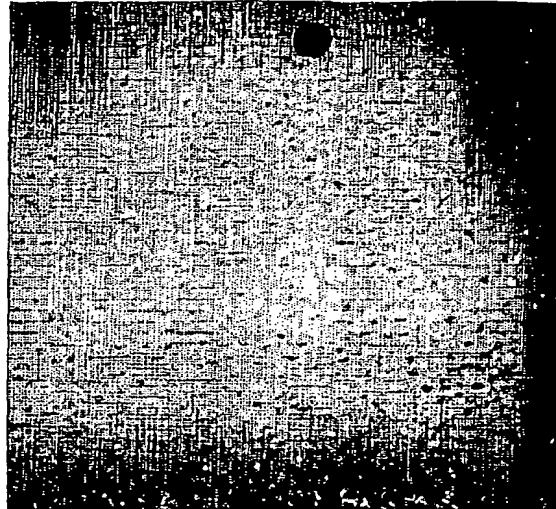


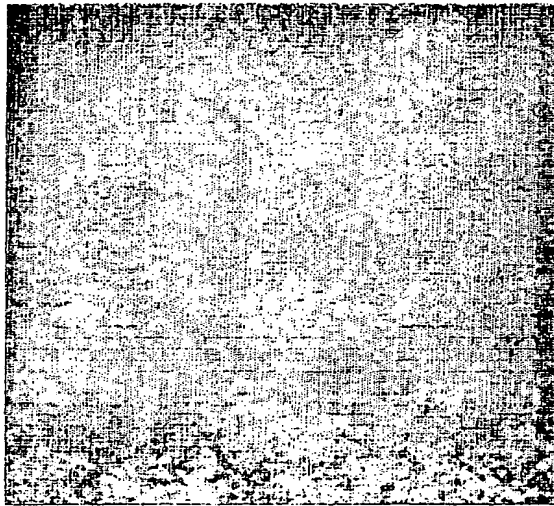
Fig. 1



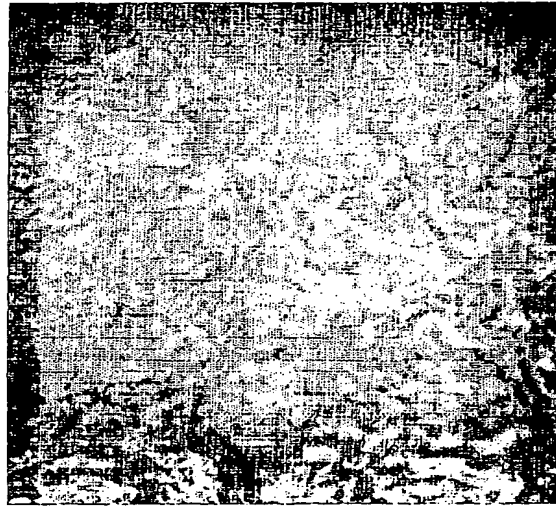
$z = 15 \mu\text{m}$



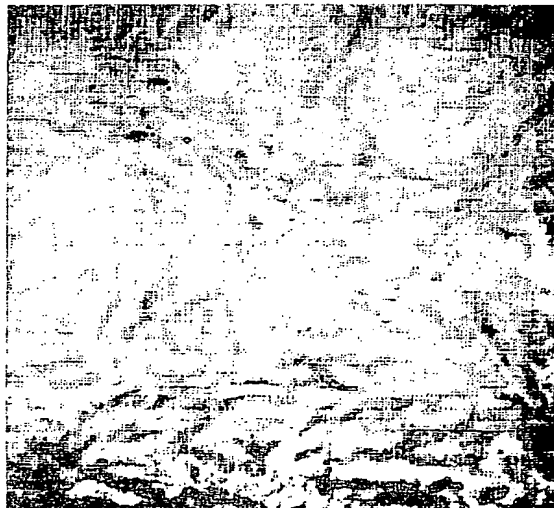
$z = 65 \mu\text{m}$



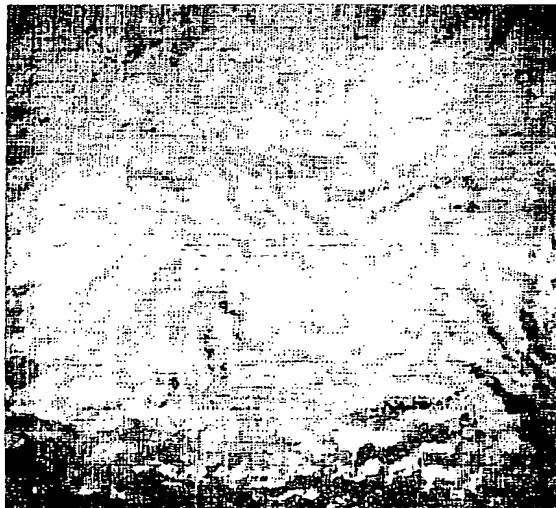
$z = 75 \mu\text{m}$



$z = 90 \mu\text{m}$



$z = 110 \mu\text{m}$



$z = 130 \mu\text{m}$

Fig. 2

50 μm



Fig. 3

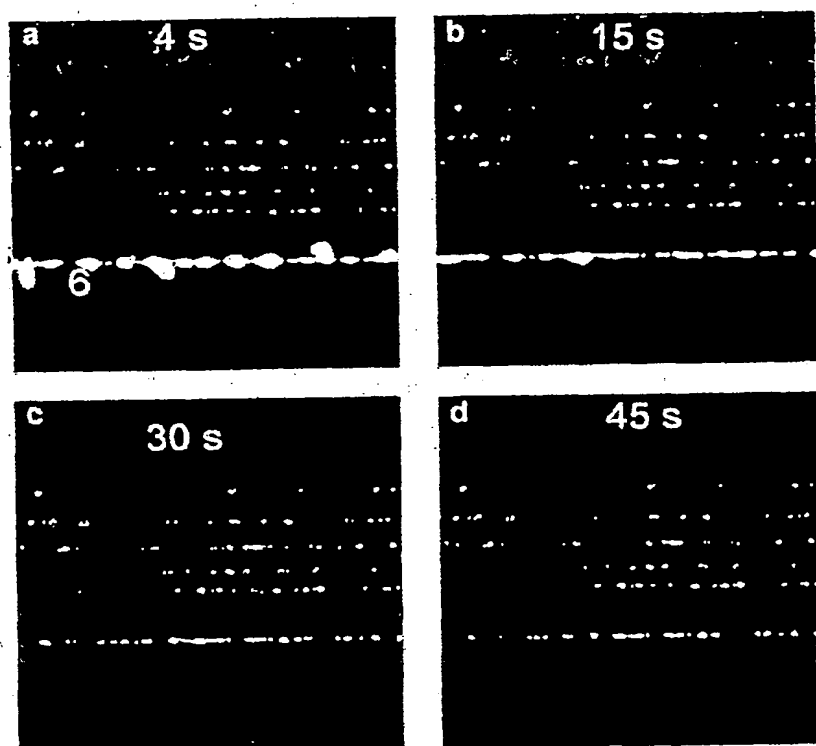
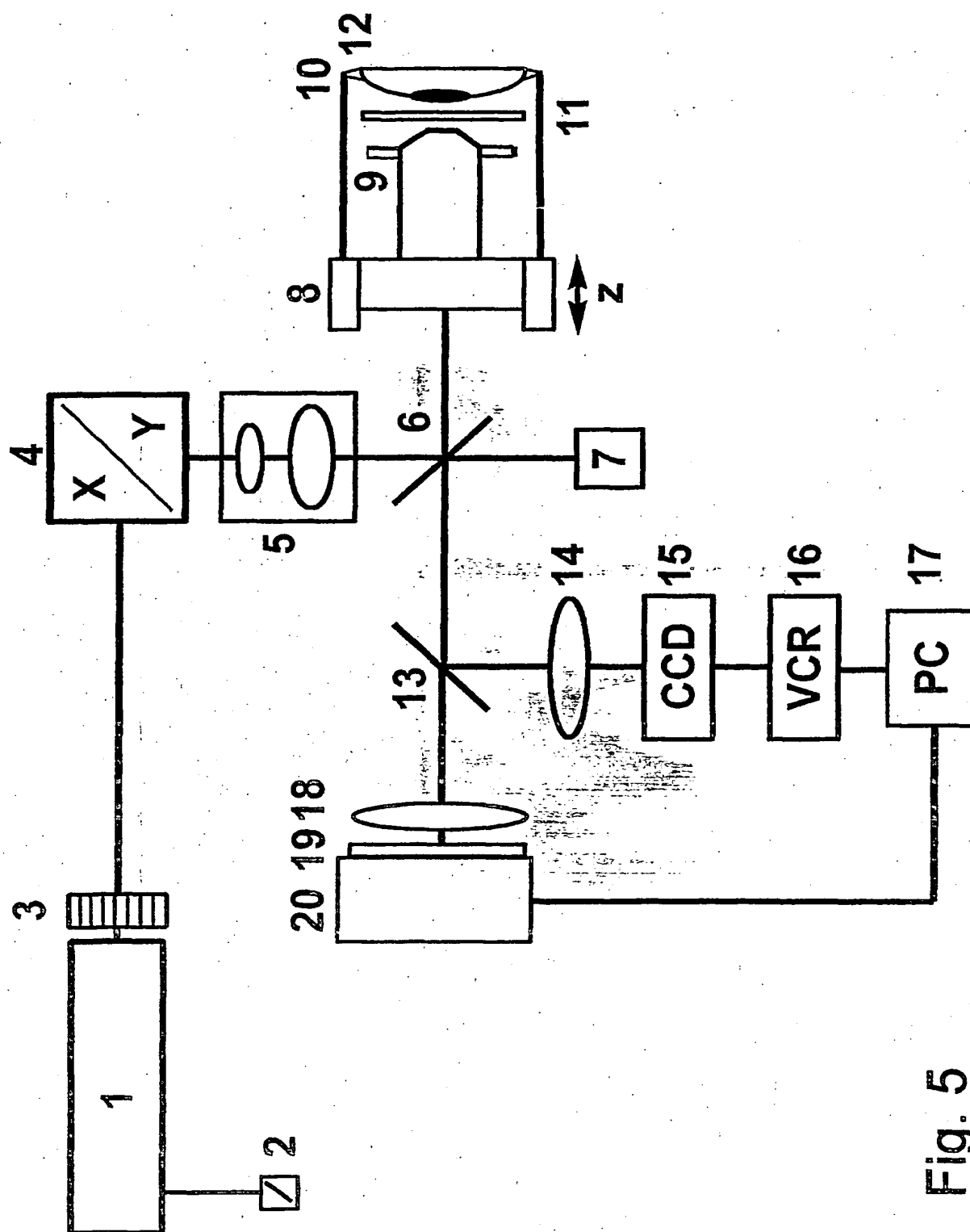


Fig. 4

20 μm



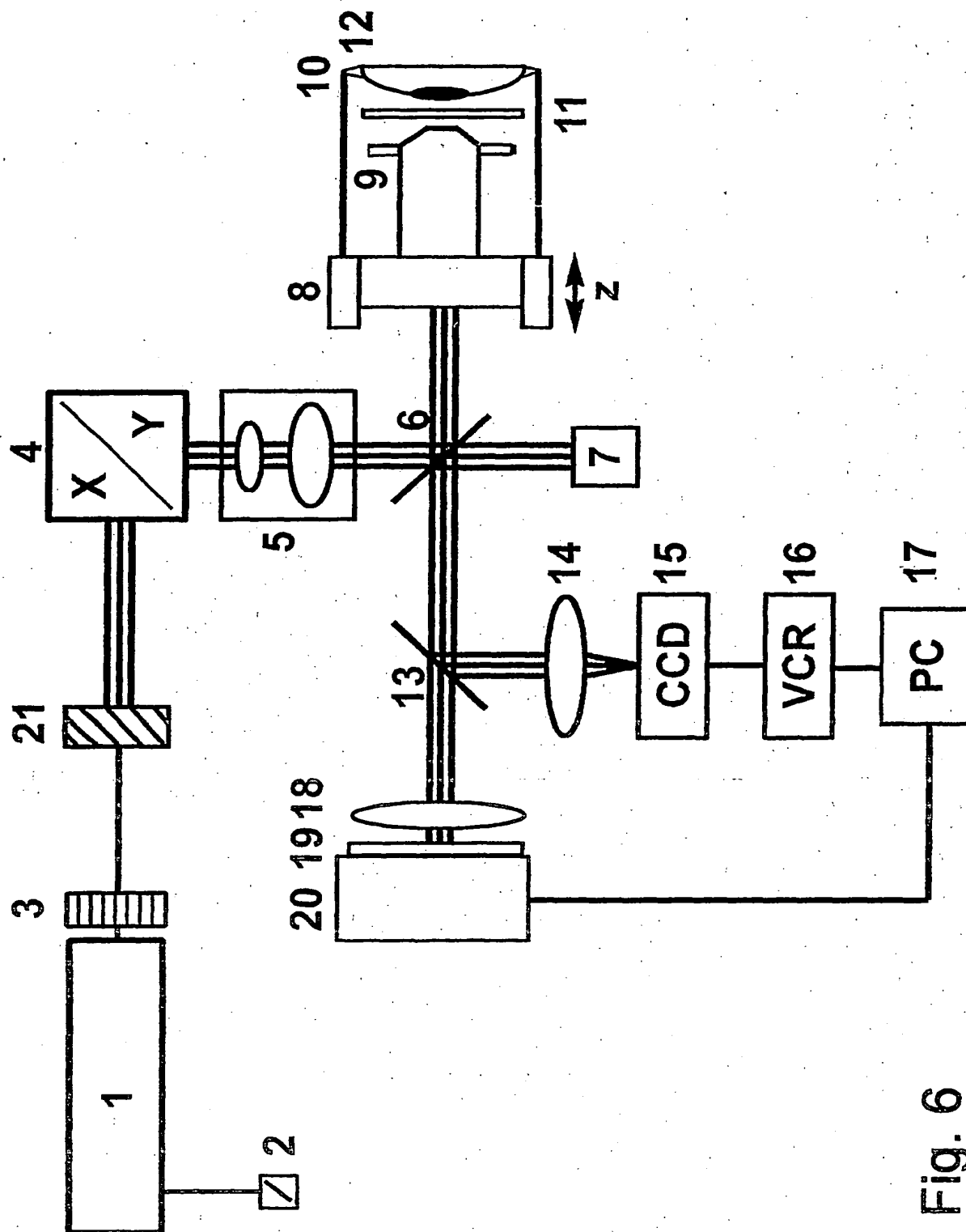


Fig. 6



22

22

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Oktober 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/076355 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61F 9/007**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/03370**

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. März 2002 (26.03.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 15 751.7 27. März 2001 (27.03.2001) DE
101 48 783.5 28. September 2001 (28.09.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **WAVELIGHT LASER TECHNOLOGIE AG**
[DE/DE]; Am Wolfsmantel 5, 91058 Erlangen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KOENIG, Karsten**
[DE/DE]; Nerkewitzer Str. 18, 07778 Neuengönna (DE).

(74) Anwalt: **VON HELLFELD, Axel**; Wuesthoff &
Wuesthoff, Schweigerstrasse 2, 81541 München (DE).

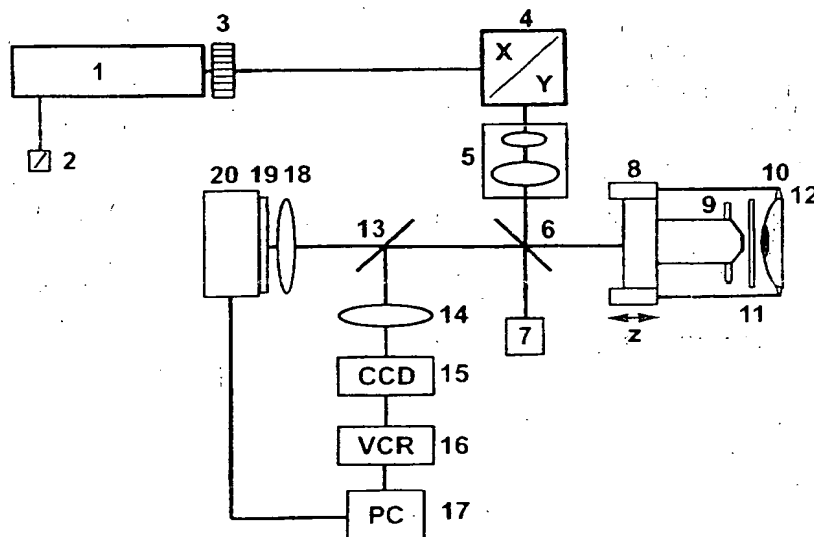
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **METHOD FOR TREATMENT AND DIAGNOSIS OF EYE TISSUES**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BEARBEITUNG UND DIAGNOSE VON AUGENGeweBE**



(57) Abstract: The invention relates to a method for the minimal- to non-invasive optical treatment of tissues of the eye and for diagnosis thereof and device for carrying out said method. The aim of the invention is achievement of a method and laser arrangement for the minimal- to non-invasive optical treatment within the eye interior, in particular of defective vision by ablation of tissue, characterised by a precision previously unattained with a cut width in the region of less than 2 µm, without a significant mechanical disturbance of the surrounding tissue caused by the photodisruption. Said method and arrangement shall be economical and easy to operate. Furthermore, the arrangement shall also permit a three-dimensional imaging of the tissue.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:

28. August 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Bearbeitung von Geweben des Auges sowie zu dessen Diagnose und eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Laseranordnung zur minimal- bis nicht-invasiven optischen Behandlung im Augeninneren, insbesondere von Fehlsichtigkeiten, durch Abtragung von Gewebe zu schaffen, die sich durch eine bislang unerreichte hohe Präzision mit möglichen Schnittbreiten im Bereich kleiner 2 µm auszeichnet, ohne daß eine durch Photodisruption erzeugte signifikante mechanische Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes auftritt. Verfahren und Anordnung sollen kostengünstig und leicht zu bedienen sein. Zudem soll die Anordnung zugleich eine dreidimensionale Bilderstellung des Gewebes ermöglichen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No

PCI/EP 02/03370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61F9/007

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61F A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 55035 A (NEEV JOSEPH) 10 December 1998 (1998-12-10) page 10, line 12 -page 26, line 3 page 80, line 5 -page 82, line 26 page 147, line 13 -page 150, line 11 page 106, line 4 -page 111, line 2 page 94, line 4 -page 101, line 25 claims; figures 8A,8G,10A,17	9-19
Y	EP 0 850 614 A (NIDEK KK) 1 July 1998 (1998-07-01) cited in the application the whole document	9-19
X	US 5 984 916 A (LAI SHUI T) 16 November 1999 (1999-11-16) cited in the application the whole document	9-13, 17-19

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2003

Date of mailing of the international search report

21/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kuehne, H-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern I Application No

PCT/EP 02/03370

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 19303 A (HAAG-STREIT AG) 22 March 2001 (2001-03-22) page 2, line 6 -page 3, line 20 page 6, line 10 -page 21, line 31 claims; figures ---	9-19
A	US 5 098 426 A (FERRER OLGA M ET AL) 24 March 1992 (1992-03-24) claims; figures ---	9-19
A	US 6 099 521 A (SHADDUCK JOHN H) 8 August 2000 (2000-08-08) column 11, line 51 -column 18, line 15 column 18, line 34 - line 58 claim 1; figures 4C-6,9,14,15 ---	9-19
A	US 6 146 375 A (JUHASZ TIBOR ET AL) 14 November 2000 (2000-11-14) column 2, line 53 -column 5, line 2 claim 1; figures ---	9-19
A	DE 198 37 932 A (BIOSHAPE AG) 23 March 2000 (2000-03-23) claims; figures ---	9-19
A	EP 0 903 133 A (ESCALON MEDICAL CORP) 24 March 1999 (1999-03-24) cited in the application claims; figures ---	9-19
A	JUHASZ T ET AL: "TIME-RESOLVED OBSERVATIONS OF SHOCK WAVES AND CAVITATION BUBBLES GENERATED BY FEMTOSECOND LASER PULSES IN CORNEAL TISSUE AND WATER" LASERS IN SURGERY AND MEDICINE, WILEY- LISS, NEW YORK, US, vol. 19, no. 1, 1996, pages 23-31, XP000597102 ISSN: 0196-8092 cited in the application the whole document -----	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PC 02/03370

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

SEE SUPPLEMENTARY SHEET PCT/ISA/210

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.1

Claims: 1-8

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by surgery.

PCT Rule 39.1(iv) – diagnostic procedure practiced on the human or animal body.

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr

Application No

PCT/EP 02/03370

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9855035	A	10-12-1998	US 6156030 A AU 7496998 A EP 0986335 A1 WO 9855035 A1 US 6482199 B1	05-12-2000 21-12-1998 22-03-2000 10-12-1998 19-11-2002
EP 0850614	A	01-07-1998	JP 10192334 A DE 69704652 D1 DE 69704652 T2 EP 0850614 A2 ES 2155966 T3 US 6030376 A	28-07-1998 31-05-2001 10-10-2002 01-07-1998 01-06-2001 29-02-2000
US 5984916	A	16-11-1999	AU 6709894 A EP 0700310 A1 WO 9425107 A1 US 6325792 B1	21-11-1994 13-03-1996 10-11-1994 04-12-2001
WO 0119303	A	22-03-2001	AU 6815300 A WO 0119303 A1 EP 1210042 A1 NO 20021171 A	17-04-2001 22-03-2001 05-06-2002 08-03-2002
US 5098426	A	24-03-1992	AU 651313 B2 AU 5161290 A CA 2009368 A1 CA 2339880 A1 CN 1045028 A EP 0426779 A1 JP 4503913 T JP 3095079 B2 WO 9009141 A2 US 2002173778 A1 US 2002198516 A1 US 6099522 A	21-07-1994 05-09-1990 06-08-1990 06-08-1990 05-09-1990 15-05-1991 16-07-1992 03-10-2000 23-08-1990 21-11-2002 26-12-2002 08-08-2000
US 6099521	A	08-08-2000	NONE	
US 6146375	A	14-11-2000	NONE	
DE 19837932	A	23-03-2000	DE 19837932 A1 AT 219340 T AU 753996 B2 AU 1028400 A BR 9913120 A CA 2345049 A1 CN 1313735 T WO 0010449 A1 DE 19981576 D2 DE 59901817 D1 EP 1105038 A1 ES 2177331 T3 JP 2002523120 T PT 1105038 T	23-03-2000 15-07-2002 31-10-2002 14-03-2000 25-09-2001 02-03-2000 19-09-2001 02-03-2000 26-07-2001 25-07-2002 13-06-2001 01-12-2002 30-07-2002 29-11-2002
EP 0903133	A	24-03-1999	US 5993438 A AU 8089298 A CA 2242513 A1	30-11-1999 04-03-1999 21-02-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0903133	A	EP 0903133 A2	24-03-1999
		JP 11192253 A	21-07-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61F9/007		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61F A61B		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 55035 A (NEEV JOSEPH) 10. Dezember 1998 (1998-12-10) Seite 10, Zeile 12 -Seite 26, Zeile 3 Seite 80, Zeile 5 -Seite 82, Zeile 26 Seite 147, Zeile 13 -Seite 150, Zeile 11 Seite 106, Zeile 4 -Seite 111, Zeile 2 Seite 94, Zeile 4 -Seite 101, Zeile 25 Ansprüche; Abbildungen 8A, 8G, 10A, 17	9-19
Y	EP 0 850 614 A (NIDEK KK) 1. Juli 1998 (1998-07-01) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	9-19
X	US 5 984 916 A (LAI SHUI T) 16. November 1999 (1999-11-16) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	9-13, 17-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen * A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist * E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist * L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) * O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht * P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist * T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist * X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden * Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist * Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Februar 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 21/03/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2. NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3015		Bevollmächtigter Bediensteter Kuehne, H-C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 01 19303 A (HAAG-STREIT AG) 22. März 2001 (2001-03-22) Seite 2, Zeile 6 -Seite 3, Zeile 20 Seite 6, Zeile 10 -Seite 21, Zeile 31 Ansprüche; Abbildungen ----	9-19
A	US 5 098 426 A (FERRER OLGA M ET AL) 24. März 1992 (1992-03-24) Ansprüche; Abbildungen ----	9-19
A	US 6 099 521 A (SHADDUCK JOHN H) 8. August 2000 (2000-08-08) Spalte 11, Zeile 51 -Spalte 18, Zeile 15 Spalte 18, Zeile 34 - Zeile 58 Anspruch 1; Abbildungen 4C-6,9,14,15 ----	9-19
A	US 6 146 375 A (JUHASZ TIBOR ET AL) 14. November 2000 (2000-11-14) Spalte 2, Zeile 53 -Spalte 5, Zeile 2 Anspruch 1; Abbildungen ----	9-19
A	DE 198 37 932 A (BIOSHAPE AG) 23. März 2000 (2000-03-23) Ansprüche; Abbildungen ----	9-19
A	EP 0 903 133 A (ESCALON MEDICAL CORP) 24. März 1999 (1999-03-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Abbildungen ----	9-19
A	JUHASZ T ET AL: "TIME-RESOLVED OBSERVATIONS OF SHOCK WAVES AND CAVITATION BUBBLES GENERATED BY FEMTOSECOND LASER PULSES IN CORNEAL TISSUE AND WATER" LASERS IN SURGERY AND MEDICINE, WILEY- LISS, NEW YORK, US, Bd. 19, Nr. 1, 1996, Seiten 23-31, XP000597102 ISSN: 0196-8092 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	9

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-8
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr. ...
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. ...
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. ...
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 1-8

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Regel 39.1(iv) PCT - Diagnostizierverfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen werden

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Intern les Aktenzeichen

PCT/EP 02/03370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9855035	A	10-12-1998	US 6156030 A 05-12-2000
		AU 7496998 A 21-12-1998	
		EP 0986335 A1 22-03-2000	
		WO 9855035 A1 10-12-1998	
		US 6482199 B1 19-11-2002	
EP 0850614	A	01-07-1998	JP 10192334 A 28-07-1998
		DE 69704652 D1 31-05-2001	
		DE 69704652 T2 10-10-2002	
		EP 0850614 A2 01-07-1998	
		ES 2155966 T3 01-06-2001	
		US 6030376 A 29-02-2000	
US 5984916	A	16-11-1999	AU 6709894 A 21-11-1994
		EP 0700310 A1 13-03-1996	
		WO 9425107 A1 10-11-1994	
		US 6325792 B1 04-12-2001	
WO 0119303	A	22-03-2001	AU 6815300 A 17-04-2001
		WO 0119303 A1 22-03-2001	
		EP 1210042 A1 05-06-2002	
		NO 20021171 A 08-03-2002	
US 5098426	A	24-03-1992	AU 651313 B2 21-07-1994
		AU 5161290 A 05-09-1990	
		CA 2009368 A1 06-08-1990	
		CA 2339880 A1 06-08-1990	
		CN 1045028 A 05-09-1990	
		EP 0426779 A1 15-05-1991	
		JP 4503913 T 16-07-1992	
		JP 3095079 B2 03-10-2000	
		WO 9009141 A2 23-08-1990	
		US 2002173778 A1 21-11-2002	
		US 2002198516 A1 26-12-2002	
		US 6099522 A 08-08-2000	
US 6099521	A	08-08-2000	KEINE
US 6146375	A	14-11-2000	KEINE
DE 19837932	A	23-03-2000	DE 19837932 A1 23-03-2000
		AT 219340 T 15-07-2002	
		AU 753996 B2 31-10-2002	
		AU 1028400 A 14-03-2000	
		BR 9913120 A 25-09-2001	
		CA 2345049 A1 02-03-2000	
		CN 1313735 T 19-09-2001	
		WO 0010449 A1 02-03-2000	
		DE 19981576 D2 26-07-2001	
		DE 59901817 D1 25-07-2002	
		EP 1105038 A1 13-06-2001	
		ES 2177331 T3 01-12-2002	
		JP 2002523120 T 30-07-2002	
		PT 1105038 T 29-11-2002	
EP 0903133	A	24-03-1999	US 5993438 A 30-11-1999
		AU 8089298 A 04-03-1999	
		CA 2242513 A1 21-02-1999	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. des Aktenzeichens

PCT/EP 02/03370

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der
Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

EP 0903133

A

EP
JP

0903133 A2
11192253 A

24-03-1999
21-07-1999

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.